



Espacenet

Bibliographic data: KR 20010018271

(A)

COMPOSITION FOR TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND PRODUCING PROCESS THEREOF

Publication date: 2001-03-05
Inventor(s): KIM CHOON LAN [KR] ±
Applicant(s): KIM CHOON LAN [KR] ±
Classification: - international: A61K36/254; A61K36/537; A61P9/02; (IPC1-7): A61K35/78
 - European:
Application number: KR19990034156 19990818
Priority number(s): KR19990034156 19990818

Abstract of KR 20010018271 (A)

PURPOSE: A composition for treatment of cardiovascular disease is provided, which shows excellent efficacy in angina pectoris, coronary arteriosclerosis, cardiac infarction, hyperlipidemia, vertigo and declining of memory caused by disorder of cerebral circulation. **CONSTITUTION:** The composition is manufactured by following steps; preparing medicinal parts from Salvia miltiorrhizae Radix, Notoginseng Radix, Borneolum, washing with water, and chopping as fine as possible to widen the side to be contacted; extracting soluble ingredient from Salvia miltiorrhizae Radix and Notoginseng Radix with water for 2hours using a reflux cooler, and filtering the extract through cotton, and repeating this stage to get herb medicine extract; centrifuging the extract and filtrating supernatant with cotton, and concentrating the extract with vacuum evaporator to get condensed solution; adding ethanol to the concentrate and homogenizing, and concentrating and refining in a vacuum evaporator to get the extract of high purity; adding Borneolum and polyethylene glycol to the refined extract, and homogenizing by dissolving at below 50deg.C to be well mixed; pouring the homogenized solution to a dropping machine to get the objective pill of 2mm size.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.23.1; 93p

특2001-0018271

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁸
A61K 35/78

(11) 공개번호 특2001-0018271
(43) 공개일자 2001년03월05일

(21) 출원번호 10-1999-0034156
(22) 출원일자 1999년08월18일
(71) 출원인 김준현
서울 서대문구 북아현3동 1-365
(72) 발명자 김준현
서울 서대문구 북아현3동 1-365
(74) 대리인 김재현, 이세영

심사청구 : 있음

(54) 심혈관 질환 치료제의 조성 및 그의 제조방법

요약

본 발명은 심혈관 질환 치료제(treatment of cardiovascular disease)의 조성 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 단삼과 삼철을 각 60~80 중량와 10~20 중량의 배합비율로 혼합하고, 물로 추출, 여과하고 얻어진 여과액을 진공농축한 다음, 여기에 용해 0.5~1.0 중량와 용해촉진제인 폴리에틸렌 글라이콜 10~20 중량를 혼합하여 균질화시킨 후, 그 액을 적원기(dropping machine)에 넣고 지름 약 2 mm 크기의 원자로 제제화된 제제로서, 본 발명의 제제는 협심증, 관상동맥경화증, 심근경색, 과지정혈증, 뇌순환장애로 인한 현기증과 기억력 감퇴 등의 치료에 탁월한 효과가 기대되는 심혈관 질환 치료제이다.

도면도

도 1

색인어

심혈관치료제, 단삼, 삼철, 용해

영세서

도면의 간단한 설명

도 1은 각종 생약이 탕트의 관상동맥혈류량에 미치는 영향을 나타내는 도이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 심혈관 질환 치료제 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 보다 자세히는 단삼, 삼철, 용해를 주성분 생약으로 함유하고 용해촉진제로서 폴리에틸렌 글라이콜을 함유하는 지름 약 2mm 크기의 원제 제형의 심혈관 질환치료제 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

심장과 혈관은 전신에 산소와 영양분을 공급하는 기관으로, 인간이 생명을 유지하는데 없어서는 안될 핵심 기관이라 할 수 있다. 따라서 각종 원인으로 심혈관계에 이상이 생겨 각 조직 및 기관으로의 혈액과 산소 공급이 원활치 못할 경우 국소부위 조직괴사는 물론 심한 경우 생명에 위협을 주는 위험한 질환을 야기하게 된다. 이와같은 심혈관 질환은 특히 나이가 들어감에 따라 인체의 노화 현상으로 더욱더 빈번해져, 1985년부터 우리나라에서 나타나는 성인병 중 가장 중요한 위치를 차지하고 있고, 1990년 이후에 돌연사부터는 전체 성인 인구중 1,200,000명 이상이 심혈관 질환에 의해서 고통을 받고 있다. 이러한 이유로 이들 질환의 예방과 치료는 매우 중요하다.

현재까지 위와 같은 심혈관 질환의 치료제로는 Nitrate계 제제로 Schwarz사의 ISMO[®] 등이 소개되어 있으며, 이 제제는 관상동맥을 확장시킴으로써 심근에 산소공급을 증가시키는 약물로, 치료 효과면에서는 확실하나 체위성저혈압과 심계항진, 두통 등의 부작용으로 저혈압, 독대강등의 환자에게는 선종히 사용해야 한다.

또한 β -차단제로 아스트라(Astra)사의 베타록(BETALOC[®]) 등이 소개되어 있으며, 이 제제는 심박동수와 심박출량을 감소시키는 약물로, 효과면에서는 확실하나 급격한 심장억제, 심장부전적응과 심박정지를 유발하

거나 약화시킴으로 유효성상부전전자, 중추신, 간부전전자에게는 신중히 사용해야 한다.

그외에도 심혈관 질환을 치료하는 생약재로서 보령재의 구성물이 있으나 그 효과가 미약하여 치료제라기 보다는 예방차원에 그치고 있다.

따라서, 본 발명과 같이 그 제조과정에 적환기(dropping machine)를 적용하는 등 특수한 제조방법을 사용하여 생약성분이 최대로 농축된 최소 크기의 환제를 제조함으로써 치료효능을 증강시키는 물론, 복용과 휴대가 간편하게 한 생약재제는 본 발명에 지음이다. 또한, 본 재제는 그 조성에 있어 봉쇄속진제를 첨가하여 제내에서 신속히 분해되도록 고안, 효과 발현시간을 단축시킴으로써 임상증과 같이 빠른 치자가 요구되는 질환 역시 치료할 수 있도록 제조된 생약재제는 아직까지 소개된 바 없다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 심혈관 질환 치료에 대하여 탁월한 치료효과가 있을 뿐 아니라 가능한한 안전에 연결한 것으로 알려진 생약을 원료로 하고 그 제조방법에 있어 특수한 기기인 적환기(dropping machine)를 이용하여 최종제품에 원 약물의 농도를 극대화시켜 치료효능을 증강시키고, 환제의 크기를 최소화함으로써 복용과 휴대를 간편케 함은 물론, 봉쇄속진제를 가하여 제내에서 신속한 분해를 가능케 하여 효과발현시간을 단축시킨 치료제를 개발함으로써, 기존의 약약제로부터 나타났던 강한 약리작용이나 부작용이 전혀 없을 뿐 아니라 생약(생약)재제에서는 기대할 수 없었던 효과를 갖도록 하는 신규의 심혈관 질환 치료제 및 그 제조방법을 제공하기 위함이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 심혈관 질환 치료제는 단삼, 삼칠, 풍뇌 등 3종의 생약과 봉쇄속진제인 폴리메틸렌 글라이콜을 함유한 것으로, 더욱 상세하게는 단삼 60~80 중량, 삼칠 10~20 중량, 풍뇌 0.5~1.0 중량, 폴리메틸렌 글라이콜 10~20 중량을 함유하는 정제이다.

이하 각 성분에 대한 상세한 설명을 기재하였다.

단삼 (丹蔘, *Salvia miltiorrhiza Radix*)은 꿀풀과 (Labiatae)에 속하는 단삼 (*Salvia miltiorrhiza Bunge*)의 뿌리이다. 성분으로는 단삼수 (Danshensu), 단삼은 A, B, C (Tanshinone A, B, C), 크립토탄신논 (Cryptotanshinone) 등이 함유되어 있으며 혈전을 제거하는 작용과 혈액순환을 촉진시키는 작용이 있어 혈중 지질을 감소시켜 혈전도를 낮추고 혈관내벽의 지질 침착을 제거하며 혈류량을 증가시키는 작용이 있다. 또한, 혈소판응집억제작용, 항응고 작용, 혈액응고에 관여하는 알부의 세포내 유입 억제작용, 혈전 해 작용이 있어 협심증, 동맥경화증, 심근경색, 뇌순환장애 등의 치료에 효과가 있을 것으로 기대되는 안전성이 확보된 생약의 일종이다.

삼칠 (三七, *Notoginseng Radix*)은 우향부나무과 (Araliaceae)에 속하는 삼칠 (*Panax notoginseng (Bulk) F.H. chen*)의 뿌리이다. 성분으로는 산시타사포닌 (Sarsapogenin)과 진세노사이드 (Ginsenoside) 등이 함유되어 있으며 지혈작용이 있어 중형시 사용하고, 관상동맥혈류량을 증가시키고 혈중콜레스테롤을 낮추는 작용이 있어 고혈압, 죽상경화증, 관상동맥질환, 색전증, 뇌경색 등의 치료에 효과가 있을 것으로 기대되는 안전성이 확보된 생약의 일종이다.

풍뇌 (龍腦, *Borneolum*)는 풍뇌과 (Bipterocarpaceae)에 속하는 풍뇌향나무 (*Orybalanops aromatica Gaertner*)의 수진관구에서 흘러나온 수지 또는 수진과 가지를 끓여 추출기 증류하여 얻은 백색의 결정제이다. 성분으로는 디-보르네올 (d-Borneol), 시네올 (Cineol), 캄피 (l-Campher) 등이 함유되어 있으며 통증을 완화시키고 특히, 감각소련 증상에 완공소염법으로 사용하여 의식을 유지시키고 호흡을 진정시키는 효능이 있어서 혈액순환 장애에 따른 의식수면, 호흡곤란 등의 치료에 효과가 있을 것으로 기대되는 안전성이 확보된 생약의 일종이다.

폴리메틸렌 글라이콜 (Polyethylene glycol)은 산화에틸렌과 물의 부가중합체로 약물에 첨가하여 약물의 분해성을 촉진하는 효과가 뛰어난 것으로 알려져 속효작용(速效作用)을 나타낼 필요가 있는 질병들의 치료제들의 용제 또는 기제로 널리 사용되는 안전성이 확보된 봉쇄속진제이다.

또한, 본 발명의 심혈관 질환 치료제의 제조방법은 단삼과 삼칠을 각 단삼 60~80 중량, 삼칠 10~20 중량의 배합비율로 혼합한 후, 물로 추출, 여과하고 얻어진 여과액을 진공농축한 다음, 여기에 풍뇌 0.5~1.0 중량과 봉쇄속진제로 폴리메틸렌 글라이콜 10~20 중량을 혼합하여 교질화시킨 후, 그 액을 적환기(dropping machine)에 넣고 지름 약 2 mm 크기의 환제로 제제화함을 특징으로 하는 생약재제의 제조방법으로 요약된다.

본 발명을 구성하는 생약을 선택하기 위하여 다음과 같이 약리시험을 행하였다.

(다) 용

1. 랫트 척추신경의 경신회유형에 미치는 영향

3. 재료

1) 시료 : 1군 - 단삼(17 mg)

2군 - 단삼(17 mg), 삼칠(3 mg)

3군 - 단삼(17 mg), 삼칠(3 mg), 풍뇌(1 mg)

4군 - 단삼(17 mg), 삼칠(3 mg), 풍뇌(1 mg) + 폴리메틸렌 글라이콜(4 mg)

2) 실험동물 : 체중 240~280 g 의 Wistar 암수 랫트

20 마리

3) 기기 및 도구 :

가. Color Doppler Echocardiograph (SSH-65A, TOSHIBA, Japan)

나. Automatic cardiac function recorder (XWI-10, Langfang Determining and Controlling Instrument Plant)

다. Organ chamber

라. Langendorff 용액: 조성 - NaCl 110mEq/L, KCl 4.7mEq/L, KH_2PO_4 1.2mEq/L, NaHCO_3 24.8mEq/L, glucose 11.0mEq/L, CaCl_2 1.9mEq/L, MgCl_2 1.2mEq/L.

미. 인공 stand, Air pump

비. 수술용 기구, 수술용 핀셋

사. cannula, 온도계, 실, 바늘거

차. 동물 케이지, 동물 고정대

2. 실험방법

1) 체중 240~280 g의 Winter 염수 랫트를 온도 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 상대습도 55 ± 5 , 멸균교대 12 시간으로 사육하였다.

2) 동물 사육는 자동온계 실험할 수 있도록 공급하였다.

3) 가스튜브(gas tube)가 연결된 유리관속에 랫트를 넣고 튜브(tube)로 우레탄(Urethan)을 주입하여 랫트를 마취시킨다.

4) 랫트를 고정대 위에 올려놓고 사자와 머리를 고정시킨다.

5) 효능평가술에 의하여 대동맥이 손상되지 않도록 주의하여 심장을 적출하고 자기분해(Autoysis)를 방지하기 위해 적출 즉시 $37 \sim 38^\circ\text{C}$ 의 링겐돌프 (Langendorff) 연중 용액이 채워진 오건 챔버(organ chamber) 내에 95 의 산소와 5 의 이산화탄소 가스를 공급해 주면서 37°C 의 온수조에 담가 온도를 유지시킨다.

6) 대동맥 측면 분지에 카눌라(cannula)를 고정시킨다.

7) 심박동수 측정을 위한 Automatic cardiac function recorder 는 좌심실에 연결하고 관상동맥 혈류량 측정을 위한 Color Doppler Echocardiograph를 좌심실과 대동맥 사이에 연결한다.

8) 대동맥 관상 혈류량 측정:

가. cannula를 통해 각 군별 약물을 투여한 관상동맥 혈류량을 측정한다.

나. 각 군별 약물을 1 단계부터 단계적으로 용량을 증량하면서 투여하여 10 분이 되었을 때를 기준으로 관상동맥혈류량과 심박동수 변화를 측정한다.

3. 실험결과:

1) 각 군별 관상동맥혈류량과 심박동수변화에 대한 효과는 표 1 및 도 1에 나타내었다.

(표 1)

저준 생역의 랫트의 심박동수에 미치는 영향(10분내)

Group	Heart rate (beats/min)		Percentage (%)
	Before drug treatment	After drug treatment	Reduced effectol heart rate
1	168 ± 7	164 ± 8	21.8 ± 0.5
2	169 ± 16	164 ± 14	27.6 ± 1.1
3	187 ± 13	182 ± 11	46.4 ± 1.1
4	166 ± 12	160 ± 9	61.3 ± 0.9

2) 시험결과 단심 단일군인 1군의 관상혈류량 개선효과와 심박동수 감소효과는 각각 24.7 ± 5.5 와 21.8 ± 0.5 , 심혈을 배합한 2군의 관상혈류량 개선효과와 심박동수 감소 효과는 31.3 ± 2.6 , 27.6 ± 1.1 로 형성중에 미미한 효과가 있는 것으로 나타났다.

3) 2군의 처방에 용약을 첨가한 3군의 경우에는 46.1 ± 2.8 , 46.4 ± 1.1 로 나타나, 용약은 단심과 심혈의 관상혈류량 개선효과와 심박동수 감소효과를 촉진시켜 처방의 효능을 증강시키는 것으로 나타났다.

4) 3군의 처방에 종려에틸렌 글라이콜을 첨가한 4군의 경우에는 60.5 ± 1.5 , 61.3 ± 0.9 로 나타나 가장 뛰어난 효과를 보였으며, 이는 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 관상혈류량에 대한 작용시간이 10 분이내에서 최대로 나타나기 때문이다. 따라서 종려에틸렌 글라이콜이 본 병명의 병해증 도와 증상을 극대화 시키고 효과발현시간을 단축시킨다는 것을 알 수 있다.

II. 가토 대동맥 분출근 이온변화에 미치는 영향

1. 재료

- 1) 시료 : 1군 - 단심(17 mg)
2군 - 단심(17 mg), 심질(3 mg)
3군 - 단심(17 mg), 심질(3 mg), 용뇌(1 mg)
4군 - 단심(17 mg), 심질(3 mg), 용뇌(1 mg) + 콜라에달렌 콜라에달(4 mg)

- 2) 실험동물 : 체중 2~2.5 kg의 뉴질랜드산 흰색 암수 가토
10 마리

3) 기기 및 기구 :

가. Isometric transducer (장력측정기)

나. Servo-scribe chart recorder

다. Organ chamber

라. Oxygenated Saline 용액 : 조성 - NaCl 118mEq/L, KCl 4.7mEq/L, KH_2PO_4 1.2mEq/L, NaHCO_3 24.8mEq/L, glucose 11.0mEq/L, CaCl_2 19.8mEq/L, MgCl_2 1.2mEq/L.

마. 만능 stand, Air pump

바. 현미경

사. 수술용 가위, 수술용 핀셋

아. 주사기, 온도계, 실, 바이어

자. 동물 케이지, 동물 고정대

2. 실험방법

- 1) 체중 2~2.5 kg의 뉴질랜드산 흰색 암수 가토를 온도 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 5\%$, 명암교대 12 시간으로 사육하였다.
- 2) 물과 사료는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였다.
- 3) 토끼의 전수레 부분을 고무망치로 때려 기절시킨다.
- 4) 토끼를 고정대위에 올려놓고 사지의 머리를 고정시킨다.
- 5) 기절시킨 토끼의 흉곽부위를 절제하여 심장부위를 노출시킨다.
- 6) 대동맥 자기분해(Aortolysis)를 방지하기 위해 $37 \sim 38^\circ\text{C}$ 의 Oxygenated Saline 연충용액을 지속적으로 주여준다.
- 7) 심장 주변의 연결조직을 조심스럽게 제거하고 세로축을 따라 절편을 절개한다.
- 8) 현미경을 이용하여 대동맥 평활근 절편 ($10 \text{ mm} \times 1.5 \text{ mm}$) 을 제작한다.
- 9) 제작된 대동맥 평활근 절편의 한쪽 끝을 실로 매달아 고정시켜 10 ml의 오건 챔버(Organ chamber)에 옮긴다.
- 10) Organ chamber에 $37 \sim 38^\circ\text{C}$ 의 Oxygenated Saline 용액을 채운 후 95%의 산소와 5%의 이산화탄소 가스를 공급해 주면서 37°C 의 온수조에 담겨 온도를 유지시킨다.
- 11) 다른 한쪽의 대동맥 평활근 절편에 isometric transducer와 Servo-scribe chart recorder를 연결한다.
- 12) 기초 장력을 0.8 g으로 하여 실험 장면에 걸쳐 대동맥 평활근을 90 분간 적응시킨다.
- 13) 여관효과 측정:

가. 수축제인 K^+ 의 농도를 5 분간격으로 20 mM, 30 mM, 40 mM, 50 mM, 60 mM, 70 mM로 점차적으로 증가시키면서 대동맥 평활근의 수축력을 평가한다. 대동맥 수축력이 70 가 일때의 K^+ 농도를 설정한다.

나. 설정된 K^+ 농도에 따라서 각 군별 약물을 1군부터 단계적으로 주여하여 여관효과를 평가한다.

다. K^+ 농도에 최대로 수축시킨 상태에서의 장력을 100으로 하였을 때, 장력이 몇 까지 감소되었는지 측정한다.

3. 실험결과:

- 1) 각 군별 K^+ -induced 대동맥평활근에 대한 여관효과는 표 2와 같다.

(표 2)

척골 생역의 대동맥 동맥군에 대한 이원효과

	1군	2군	3군	4군
이원효과 ()	25.4±3.3	35.2±7.8	51.1±5.6	71.3±5.5

2) 시험결과 단삼 단일군인 1군의 효과가 25.4 , 단삼, 심질을 배합한 2군의 효과가 35.2 로 협심증, 관상동맥경화증, 심근경색등의 심혈관 질환에 미치는 효과가 있는 것으로 나타났다.

3) 2군의 처방에 용뇌를 첨가한 3군의 경우 51.1±5.6 , 3군의 처방에 폴리메틸렌글라이콜을 첨가한 4군의 경우에는 71.3 로 나타나 용뇌와 폴리메틸렌글라이콜이 제재의 효능이 충분히 증대시키는 것으로 나타났다.

즉, 생가와 같은 실험결과로 인해 단삼, 심질, 용뇌, 폴리메틸렌 글라이콜 배합제의 관상동맥 혈류량 증가 효과 및 대동맥 동맥군 이원효과가 증가함을 알 수 있어 협심증, 관상동맥경화증, 심근경색, 폐지혈대사, 뇌순환장애로 인한 전기증과 기억력 감퇴등을 동시에 치료할 수 있는 본 발명을 성취할 수 있었던 것이다.

나아가 단삼, 심질이 각 80 중량, 10 중량이하이면 심혈관 질환의 치료효과에 의문이 생기며, 용뇌가 1.0 중량이상이면 과도한 효능 진정 효과로 인하여 오히려 효능 부진증을 유발하기도 한다. 그리고 용뇌가 0.5 중량이하이면 용해력이 떨어져 현재 성형에 어려움이 있다. 또한, 폴리메틸렌 글라이콜이 10 중량미만이면 봉쇄촉진효과가 거의 없으며, 20 중량이상이면 흡습성이 높아져서 구슬 모양의 원제 성형이 어려운 제제면에서 안정성에 영향을 미치게 된다.

따라서, 본 발명은 생가와 같이 조성된 심혈관 질환 치료제의 조성을 및 그의 제조방법을 제공할 수 있는 특징점이 있는 것이다.

본 발명의 심혈관 질환 치료제는 척환기(dropping machine)를 이용하여 지름 약 2 mm크기의 원제로 제조한 제제로서, 경우 또는 상하로 투여하여 4주 이상 매일 1회 3회, 3회 10회씩 복용한다.

본 발명에 따른 심혈관 질환 치료제는 그 조성과 제조방법에 있어 현대과학적 원리를 도입하였을 뿐만 아니라 그 효과와 안전성을 동물에 대한 약리실험 및 사람에게 대한 임상실험을 거쳐 과학적으로 검증한 결과, 협심증에 대한 유효율 85.3 , 관상동맥경화증에 대한 유효율 91.2 로 효과가 뛰어난 치료제임이 입증되었다.

한편, 본 발명용의 마우스에 대한 급성경구독성시험에서 임상중심, 제중변화, 부정조기에 있어 특이한 이상조건이 관찰된 바 없고, 급소독성시험결과 저독성의 매우 안전한 약물임도 알 수 있었다.

이하, 본 발명의 제제에 및 성형예를 열거하고자 한다.

제제에 1

1. 원료의약품분량

1원(25 밀리그램) 중

주성분	단 삼 (약전)	17.5 밀리그램
주성분	심 질 (생규)	3.43 밀리그램
주성분	용 뇌 (약전)	0.2 밀리그램
보해촉진제	폴리메틸렌 글라이콜 (약전)	3.68 밀리그램

2. 제조방법 (1)

1) 원광생약인 단삼, 심질, 용뇌의 약용부위를 취한 후 물로 깨끗이 세정하고, 침출액에 첨하는 면적이 커지도록 가급적 세절 (細切)한다.

2) 취한 같이 전처리된 단삼 70 그램, 심질 15.7 그램을 약 500 ml의 물을 추출제로 하여 환유냉각기를 이용하여 2시간 동안 가용성분을 추출, 얻어진 추출액을 무명으로 여과하고 이 조제를 2회 반복하여 약 100 ml의 생약 추출액을 얻는다.

3) 2)에서 얻어진 생약추출액을 원심분리하여 상등액 부분만을 취하여 무명으로 여과한 후, 진공 증발기(vacuum evaporator)에 넣어 생약추출액을 농축시켜 약 50 ml의 농축액을 얻는다.

4) 농축된 추출액에 에탄올을 약 80 ml를 가하여 교질화시킨 다음 얻어진 교질액을 진공 증발기(vacuum evaporator)에서 농축, 정제과정을 거쳐 고순도(高純度)의 추출액 약 100 ml를 얻는다.

3. 제조방법 (2)

제조방법 (1)과 같이 제조되어 고도로 정제된 추출액에 용뇌 0.8 그램과 폴리메틸렌 글라이콜 15.5 그램을 가하여 50 ℃이하의 온도에서 잘 섞이도록 용해시켜 교질화한 후, 척환기(dropping machine)에 그 얻어진 교질액을 넣어 1 원당 단삼 17.5 밀리그램, 심질 3.43 밀리그램, 용뇌 0.2 밀리그램, 폴리메틸렌 글라이콜 3.68 밀리그램을 함유하는 지름 약 2 mm 크기의 원제를 제조하여 적중제제를 얻는다.

실험예 1(제제)

제제에 1에 따라 제조된 원제상의 심혈관 질환 치료제의 성분 및 품질규격을 시험한 결과는 다음과 같았다.

그. 성분 : 특이한 향과 약간 쓴 맛을 가진 적갈색의 구슬 모양의 원제

- ㄴ. 확인 : 식물약학물안전성고시 일반시험법에 따라 시험하였을 때 단상, 삼상, 용해가 확인되었다.
- ㄷ. 용해 중 보르네올(Borneol)의 함량 : 0.2 밀리그램 중 0.00 밀리그램 이상
- ㄹ. 용해 : 대항약전 일반시험법에 따라 시험하였을 때 모두 용해되었다.
- ㅁ. 중금속 : 30 ppm 이하

실험예 2 (안정성시험)

제조예 1에 따라 제조된 심혈관 장애 치료제에 대하여 실험예 1에 기재된 항목에 대하여 8호트 (910106, 910111, 910128)의 시험을 실시한 결과, 48개월 이상 제제의 안정성이 보장되었다. 특히 용해 중 보르네올의 함량시험결과 장기보존시험에서 모두 기준내에 합격받은 것을 확인하였다.

(표 3)

The content of Borneol

표본품		검체		함량()	평균()
취한량(mg/ml)	피크면적	검체번호	취한량	피크면적	
0.12	9385358	910106 A B C	10 현(250mg)	619435012859127	0.660.63 0.63
		910111 A B C	10 현(250mg)	628825618561943	0.670.62 0.66
		910128 A B C	10 현(250mg)	572515912058188	0.610.63 0.62
					0.63

실험예 3 (임상)

협심증(Angina pectoris)과 관상동맥경화증(Coronary atherosclerosis)에 대한 임상시험을 행하였으며, 그 결과는 다음과 같다.

[본 발명품의 협심증 치료에 대한 임상시험]

1. 서론

협심증(Angina pectoris)은 심근의 혈액장애, 즉 허혈(ischemia)로 일어나는 질병의 특징적인 흉부의 국소적 통증으로 불리며, 이 통증은 가끔 왼쪽 어깨와 왼쪽팔로 퍼진다. 이 흉부통증은 혈액공급이 부족한 상태에서 심근이 수축함으로써 일어나는 것으로 동맥 외벽의 구심성(affect) 동맥경화 및 동맥의 자극에 의하거나 혹은 근육내에 어떤 화학적 물질이 유입됨으로 일어나는 것으로, 통증방직의 기본기전은 심근의 산소수요와 공급의 불균형에서 오는 증상으로 관상혈관의 동맥경화증 (즉상동맥경화증)에 의하여 일차적으로 발생하는 경우가 많고, 급격적으로 산소공급이 심근의 산소수요량에 부족하지 못하여 나타나는 현상이다. 협심증은 우리나라에서 선안 심장병질환의 2차적인 합병증으로 가장 많이 나타나며, 그 수는 1985년 이후부터 매년 증가 추세에 있으며, 1989년 이후 협심증 환자수는 300,000여명을 넘어서고 있다. 대표적인 협심증 치료약으로는 혈관확장제를 이용한 것은 나트로글리세린(nitroglycerin) 질하정, 아드레날린 β-수용체 길항약 혹은 혈압강화제들이 사용되고 있으나 나트로글리세린(nitroglycerin) 계열관확장제의 경우 체위성 저혈압(postural hypotension)과 두통등의 부작용이 나타나며, 아드레날린 β-수용체 길항약의 경우 급격한 심박역제, 심장 부정 및 심박정지 등을 유발 또는 악화시키며, 장기간 사용하다가 갑자기 투여를 중지하였을 때 협심증이 악화되고 급사(sudden death)의 위험이 있어서 협심증 치료에 안전하게 사용할 수 없었다. 그래서 본 연구자들은 협심증에 새로운 치료방법을 모색하기 위해 동물을 조사한 결과 단상, 삼상 등 생약제에서 유용 효효성분을 추출하여 본 발명품을 만들어 그 효과를 연구하였다.

2. 대상 및 방법

1) 대상: 00, △△. ××병원에 내원한 환자 중 7년 이상 협심증제를 앓고 있고 시험적 임상치유에 동의한 남, 녀 157명을 대상으로 하였다. (표 4)

(표 4)

실험에 입한 환자의 연령 및 성 분포

Groups	A	Case			Percentage(%)		$\chi^2(a)$
	(yrs, X \pm SD)	M	F	Total	M	F	
I		(29)	(20)	(49)	(59.2)	(40.8)	0.085p> 0.05
A	61.1 \pm 7.5	20	13	33	60.6	59.4	
B	61.9 \pm 7.0	9	7	16	56.1	43.8	
II		(38)	(22)	(60)	(63.3)	(36.7)	0.036p> 0.05
A	61.5 \pm 11.0	25	15	40	62.5	11.8	
B	59.0 \pm 7.3	13	7	20	65.0	14.3	
III		(42)	(6)	(48)	(87.5)	(12.5)	0.058p> 0.05
A	62.2 \pm 12.9	30	4	34	88.2	11.8	
B	67.6 \pm 3.2	12	2	14	85.7	14.3	
Total		(109)	(46)	(157)	(69.4)	(30.6)	0.070
A	61.6	75	32	107	70.1	29.9	
B	61.9	34	16	50	68.0	32.0	

(a): Statistical significance between M and F

(2) 연령: 환자의 평균연령은 61세 (37-77세)였다.

2) 시험방법: 임상시험참여자들을 무작위로 추출하여 A, B 두 그룹으로 나누어 A 그룹에는 본 제제를 1일 3회 10원씩, B 그룹에는 Placebo(위약)를 각 4주간 복용시킨 다음, 아래의 검사를 실시하여 두 그룹의 협심증에 대한 치료효과를 비교하였다.

(1) 객관적 검사

가) Treadmill Echocardiogram examination: 약물복용 후의 ST-segment, T wave, heart rhythm등을 Automatic cardiac function recorder에 의하여 평가한다.

나) 혈중 지질농도 비교: Enzyme-linked immunosorbent assay를 이용하여 약물복용후의 혈중 콜레스테롤 농도(TC)와 혈중 트리글리세라이드 농도(TG)를 비교관찰한다.

(2) 주관적 평가:

1일 3회, 1개월간 약물복용후 자각적인 협심증 개선증세를 병원에 내원하여 CRF (Case Report Form)에 의하여 전문 의사와 면담, 조사한다.

치료효과 측정 자료는 피험자의 협심증세 발작 빈도수와 이소솔비어트 (Isosorbide Dinitrate) 복용횟수를 평가한 CRF 장문 3번과 4번에 대한 응답이었다.

3) 통계처리: Chi-square test, χ^2 test, Self-control t-test로 검정했다.

3. 시험결과

(1) 객관적 검사

가) 4단계로 구분하여 실시한 Treadmill Echocardiogram examination 결과는 표 5와 같으며, 약물 투여 후의 ECG상의 변화를 비교한 결과, 본 병원의 약물을 투여한 A그룹의 ECG상의 개선효과는 88.1%로, B그룹의 개선효과 5.2 보다 협심증에 뛰어난 치료효과가 있음을 알 수 있었다.

(표 5)

Results of the therapeutic effects on ECG

Group	Degree of response (case)				Percentage (%)		χ^2	
	Veryhigh	High	No	Total	Veryhigh	High	Veryhigh	High
I	(7)	(12)	(18)	(41)	(25.0)	(47.2)	0.381	0.811
A	7	11	10	28	25	53.6		
B	0	1	8	9	0	6.25		
II	(12)	(19)	(27)	(60)	(30.0)	(48.3)	0.960	0.133
A	12	12	18	40	30.0	50.0		
B	0	7	18	25	0	5		
III	(11)	(4)	(21)	(37)	(40.7)	(30.8)	0.000	0.009
A	11	3	13	27	40.7	55.2		
B	0	1	9	10	0	10.0		
Total	(30)	(38)	(85)	(138)	(29.16)	(38.4)	0.976	0.328
A	30	26	39	95	29.16	40.0		
B	0	4	35	43	0	8		

A: The invention

B: Placebo

(1) 본 제제약물 투여 전, 후의 혈중 지질 농도 변화는 하기 표 8과 같으며, 약물 투여 전, 후의 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드 농도를 비교한 결과, 약물투여 전에는 콜레스테롤 농도와 트리글리세라이드 농도가 각각 평균 5.15 ± 0.16 mmol/l와 1.80 ± 0.10 mmol/l였으나, 본 발명의 약물 투여 후 각각 평균 4.84 ± 0.20 mmol/l와 1.69 ± 0.21 mmol/l로, 총콜레스테롤은 0.31 mmol/l ($t=2.521$, $p<0.05$)과 트리글리세라이드는 0.11 mmol/l ($t=1.300$, $p>0.05$)로 크게 감소되어 본 제제는 협심증 치료에 뛰어난 효과가 있음이 관찰되었다.

(표 8)

Comparison of blood-lipid levels pre-and post-treatment ($\bar{X} \pm SD$)

Hospital	Cases assayed	Cholesterol (mmol/l)			Triglyceride (mmol/l)		
		Pre-	Post-	t-value	Pre-	Post-	t-value
I	27	5.19 ± 0.17	5.09 ± 0.94	0.689	1.69 ± 0.16	1.43 ± 0.09	2.269
II	26	5.05 ± 0.29	4.13 ± 0.17	4.986	1.86 ± 0.17	1.82 ± 0.16	0.357
III	20	5.21 ± 0.35	5.24 ± 0.51	0.101	1.85 ± 0.20	1.84 ± 0.23	0.101
Total	80	5.15 ± 0.16	4.84 ± 0.20	2.521	1.80 ± 0.10	1.69 ± 0.21	1.300

(2) 주관적 평가:

표 7-1에 본 발명 약물 복용 이후에 협심증세 발작 빈도 수에 대한 CRF 질문 3번 및 이소솔베이트 디니트레이드(isosorbide Dinitrate) 복용 횟수에 대한 CRF 질문 4번에 응답한 피험자의 치료효과를 나타내었다.

약물투여 후의 주관적 개선증세 변화 결과는 표 7-2와 같다. 약물투여 후의 주관적 개선 증세변화를 비교한 결과, 본 발명의 약물을 투여한 A그룹에서는 전체적으로 본 발명 약물이 매우 효과적이었다고 생각한 피험자의 비율은 35.5%, 효과적이었다고 생각한 피험자의 비율은 59.8로, 총 비율이 95.3을 나타낸 반면, B그룹에서 나타난 효과는 14.0에 그쳐 본 발명의 협심증 치료에 대한 뛰어난 효과가 입증되었다.

(표 7-1)

CRF 질문 3, 4에 대한 평가결과

		Placebo group	Treatment group	p
How much reduced the frequency of attack of angina pectoris?	> 80	8.0	35.5	P < 0.05
	50%	17.0	59.8	
	< 50	75.0	4.7	
How much reduced the consumption of Isosorbide Dinitrate?	> 80	8.0	35.5	P < 0.05
	50%	17.0	59.8	
	< 50	75.0	4.7	

(표 7-2)

본 발명종과 대조약 사이에 임상치료효과의 비교

Group	Degree of response(case)				Percentage(%)		x ²	
	Veryhigh	High	No	Total	Veryhigh	High	Veryhigh	High
I	(13)	(22)	(17)	(49)	(39.4)	(38.2)	3.669△	5.676* p=0.0338
A	13	19	1	33	39.4	57.6		
B	0	3	13	16	0	18.8		
II	(15)	(27)	(17)	(60)	(37.5)	(37.5)	1.687	5.206*
A	15	24	1	40	37.5	60.0		
B	0	3	17	20	0	15.0		
III	(10)	(22)	(16)	(48)	(29.4)	(34.5)	0.003	1.441
A	10	21	3	34	29.4	61.8		
B	0	1	13	14	0	7.1		
Total	(38)	(71)	(48)	(157)	(36.5)	(36.9)	3.863*	13.164**
A	38	64	5	107	35.5	59.8		
B	0	7	43	50	0	14.0		

A: The invention

B: Placebo

[본 발명종의 관상동맥경화증 치료에 대한 임상시험]

1. 서론

관상동맥경화증(Coronary arteriosclerosis)은 심장의 관상동맥 내벽에 흰색의 두드러진 혹상반(arteriosclerotic plaques)이라고 하는 지질침전물이 혈관내벽에 끼어 혈관내벽이 두꺼워지고 딱딱해져서 탄력성이 없어진 상태를 말하며, 이로 인하여 혈관내강이 좁아져서 혈액이 지나가는데 장애를 가져와 심장마비 또는 뇌졸중을 일으키고 동맥경화증에 의한 여러개의 부작용으로 협심증, 심근경색증을 일으킨다. 1990년 이후 관상동맥경화증 환자수는 500,000명을 넘었으며, 최근연구에 의하면 관상동맥경화증 환자중 남성의 1/2이상, 여성의 1/3 이상이 40대 후반에 발생하는 것으로 밝혀져 심연 사망의 주된 원인으로 그 심각성이 인식되고 있다. 대표적인 관상동맥경화증 치료약으로는 HMG CoA reductase(콜레스테롤 생합성 속도조절효소)억제제인 Lovastatin과 담즙산 제거수지(Cholestyramineresin 또는 Colestipol)이 사용되고 있으나 HMG CoA reductase 경우 소화기 장애, 두통, 피부발진등의 부작용이 나타나며, 담즙산 제거수지의 경우 과염소산혈증(hyperchloraemic acidosis), 자외선혈증(hypoprothrombinaemia), 지방설사(steatorrhea)로 지용성 비타민 결핍증세가 발생하는 경우가 있어, 임상부나 자살대사가 결핍되어 있는 노인인 관상동맥경화증 치료에 안전하게 사용될 수 없었다. 그래서 본 연구자들은 관상동맥경화증에 새로운 치료방법을 모색하기 위해 문헌을 조사한 결과 담산, 심혈 등 생약제제에서 유효한 약효성분을 특별한 제 조방법으로 추출하여 본 발명을 만들어 그 효과를 연구하였다.

2. 대상 및 방법

- 1) 대상: 60명원에 내원한 환자 중 2년 이상 지속적으로 관상동맥경화증(Coronary arteriosclerosis)을 앓고 있는 환자 중 시험적 임상치료에 동의한 남녀 48명을 대상으로 하였다.
- 2) 연령: 환자의 평균연령은 62세(35-77)로 고혈압을 앓고 있는 사람이 6명, 심근경색을 앓고 있는 사람이 12명, 당뇨병을 앓고 있는 사람은 3명이었다.
- 3) 시험방법: 임상시험참여자들을 무작위로 추출하여 A, B 두 그룹으로 나누어, A 그룹에는 본 발명 약물을 1일 3회 10원씩, B그룹에는 Placebo(위약)를 각 4주간 복용시키고 이때 배타인 제제를 제외한 어떤 다른 약물의 복용을 금지시킨 다음, 아래의 검사를 실시하여 두 그룹의 관상동맥경화증에 대한 치료효과를

비교하였다.

(1) 객관적 검사

가) Treadmill Echocardiogram examination: 약물복용 후의 ST-segment, T wave, heart rhythm등을 Autonomic cardiac function recorder에 의하여 평가한다.

나) 혈압과 혈중 지질농도 비교: Cardiograph를 이용하여 심박동수를 측정하고, Enzyme-linked immunosorbent assay를 이용하여 약물복용후의 혈중 콜레스테롤 농도(TC)와 혈중 트리글리세라이드 농도(TG)를 비교관찰한다.

(2) 주관적 평가:

1일 3회, 1개월간 약물복용후 자각적인 관상동맥경화증 개선증세를 병원을 내원하여 CRF (Case Report Form)에 의하여 전문 의사와 면담, 조사한다.

치효효과 측정 지표는 피험자의 관상동맥경화증 발작 빈도수와 여소솔비이드 디나이트레이드(isosorbide Dinitrate) 복용횟수를 평가한 CRF 질문 3번과 4번에 대한 응답이었다.

3) 통계처리: Chi-square test, χ^2 test, Self-control t-test로 검정했다.

3. 시험결과

(1) 객관적 검사

가) 4단계로 구분하여 실시한 Treadmill Echocardiogram examination 결과는 표 8과 같으며, 약물 투여 후의 ECG상의 변화를 비교한 결과, 본 발명의 약물을 투여한 A그룹의 ECG상의 개선효과는 89.2 %, B그룹의 개선효과 14.3 보다 관상동맥경화증에 뛰어난 치료효과가 있음을 알 수 있었다.

(표 8)

Comparison of effects of ACP and Placebo on ECG improvement

Groups	Number of case	Marked effect	Effect	No effect	Total effect
Invention	34	5(14.7)	25(73.5)	4(11.7)	89.2
Placebo	14		2(14.3)	12(85.7)	14.3

나) 본 제제약물 투여 전, 후의 심박동수와 혈중 지질 농도 변화는 표 9와 같으며, 약물 투여후의 심박동수, 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드 농도를 비교한 결과, 본 제제약물을 투여한 A그룹이 B그룹에 비하여 심박동수는 평균 25.8 beats/min, 총 콜레스테롤은 55.3 mmol/l, 트리글리세라이드는 57.5 mmol/l로 크게 감소되어 관상동맥경화증 치료에 뛰어난 효과가 있음이 관찰되었다.

(표 9)

본 발명의 약제와 위약의 심박동수 및 혈중지질에 대한 효과

Indices	Treatment status	Group	
		Invention	Placebo
Heart rate(beats/min)	Pre-Post~	94.3±23.171.8±22.8	68.6±14.568.3±19.2
Cholesterol(mg/dl)	Pre-Post~	185.8±46.1173.3±40.3	178.8±34.7177.7±41.5
Triglycerin (mg/dl)	Pre-Post~	151.6±94.3139.9±83.7	153.5±74.7151.1±64.2

(2) 주관적 평가:

표 10-1에 본 발명 약물 복용 이후에 관상동맥경화증 발작 빈도 수에 대한 CRF 질문 3번 및 여소솔비이드 디나이트레이드(isosorbide Dinitrate) 복용 횟수에 대한 CRF 질문 4번에 응답한 피험자의 치료효과를 나타내었다.

약물 투여 후의 주관적 개선증세 변화 결과는 표 10-2과 같다. 약물 투여 후의 주관적 개선 증세변화를 비교한 결과 본 발명의 약물을 투여한 A그룹에서 본 발명 약물이 매우 효과적이었다고 생각한 피험자의 비율은 약 29.4 %, 효과적이었다고 생각한 피험자의 비율은 61.8 로 총효율이 91.2 로 나타난 반면, B그룹에서 나타난 효과는 21.4 에 그쳐 본 발명이 관상동맥경화증 치료에 뛰어난 치료효과가 있음이 입증되었다.

(표 10-1)

CRF 질문 3, 4에 대한 평가결과

		PlaceboGroup	Treatment Group	p
How much reduced the frequency of attack of coronary arteriosclerosis?	> 80	7.6	29.4	p < 0.04
	50%	13.2	61.8	
	< 50	79.5	8.8	
How much reduced the consumption of Isosorbide Dinitrate?	> 80	7.6	29.4	p> 0.01
	50%	13.2	61.8	
	< 50	79.5	8.8	

* 전형병례 1

임XX씨, 남, 68세

4주동안 왼쪽 가슴에 적제된 고통을 호소하여 1996년 1월 3일에 병원에 내원하여 전문적인 치료를 시작하였다. 이 전지는 왼쪽 가슴에 적제된 고통이 있는데 밤에 되면 더 심해지고, 심장병 치료약물에 대한 과민반응이 있어 약용치료가 불가능한 상태였고, 심계항진 증세와 불면증을 동반하였다. 서양의학적 진단에 의하면 협심증을 동반한 관상동맥성 심장병이었으며, 한방전통의학적 진단에 의하면 심경에 활맥이 적제된 상태였다. 본 병명표를 1일 3회, 10환씩 2주간 지속적으로 복용시켰다. 1996년 2월 2일 병원에 다시 내원했을 때 전자는 경미한 가슴 앓음이 남아있었으나 불규칙적이던 맥박이 정상으로 회복되었고, ECG의 모든 관측자료들이 정상적으로 회복되었다.

* 전형병례 2.

조XX씨, 남, 75세

6개월 이상 가쁜 호흡 때문에 잠의 위원에 노출되어 있었고, 비닐로 싸오는 듯한 가슴부위의 통증을 가지고 있었는데, 1996년 2월 14일에 전문적인 검사를 실시한 결과 서양의학적 진단에 의하면 협심증을 동반한 관상동맥성 심장병이었으며, 한방전통의학적 진단에 의하면 끈끈한 객담적채와 기와 열이 적제된 상태였다. 본 병명표를 1일 3회, 10환씩 2주간 지속적으로 복용시키면서 기관지 및 관상치료제와 함께 병용주어하였다. 1996년 3월 6일에 병원을 다시 내원하였을 때 가슴통증과 가쁜 호흡이 사라졌으나, 끈적한 객담은 남아있었고, ECG의 모든 관측자료들이 정상에 가깝게 회복되었으나, 부분적으로 경결핵이 나타났다.

* 전형병례 3

가XX씨, 여, 58세

2년간 잠식의 위원에 노출되어 있으며, 심각한 가슴통증과 가쁜 호흡으로 고생하고 있었고 최근 4주내에 여러번 증세가 심각해져 1996년 5월 4일 병원을 내원하였다. 전자는 가슴을 관통하여 등위까지 연결되는 듯한 심한 앓음과 심계항진, 가쁜 호흡증세를 보였으며, 식언을 흘리며, 사지와 몸이 서리고 요통증세를 호소하였다. 서양의학적 진단으로는 관상동맥성 심장병으로 진단하였으며, 전통한방의학에론에 입각한 진단으로는 양기부족과 기-혈 적제로 진단하였다. 본 병명표를 1일 3회, 10환씩 4주간 복용시켰다. 1996년 6월 20일 다시 병원을 내원하였을 때, 이 전자는 ECG의 관측 자료들이 정상으로 회복되었고, 본 병명표 복용 전 부터 가지고 있던 모든 증세가 사라졌다.

상원에 4(급성 독성)

1. 본 병명표의 마우스에 대한 급성경구독성시험

본 발명품(제제에1)은 적량의 구충모양의 생약원료로써 심혈관 질환 치료목적으로 제조된 물질이다. 본 시험물질을 마우스에 1회 경구투여한 후, 7일간 관찰하였을 때 나타나는 급성독성을 보사부 고시 제1994-46호(94. 9. 22) 의약품 등의 안전성 유효성 시험에 관한 규정에 의거하여 제제별 독성 시험방법 및 국립보건안전연구원 고시 제94-3호(94. 4. 14) 의약품 등의 독성시험기준에 따라 급성경구독성시험을 실시하여 본 발명품의 안전성을 평가하고자 한다.

1) 시험방법:

가. 군분리 및 투여용량의 설정

순화기간중 건강하다고 판정한 Kunming-strain계 마우스에 대하여 체중을 측정하여, 18-22 g의 알수 마우스를 선택하여 무작위법을 이용, 군분리를 실시하였다. 마우스 개체식별은 피모색소표시법 및 사육상자별 tag표시법을 이용하고 각 군당 최소 10마리 이상으로 한다.

투여용량의 설정은 예비시험결과 및 시험물질의 용해도 등을 고려하여 실험실적으로 투여 가능한 최대 경구투여용량인 16.8 g/kg, 최대피하투여용량인 8.4 g/kg을 투여한다.

나. 시험물질의 조제 및 투여

본 발명품을 투여직전 증류수에 경구투여용량인 0.336 g/ml, 피하투여용량인 0.168 g/ml 농도로 용해조제하여 사용한다. 투여직전에 측정된 체중에 따라서 시험물질의 투여량을 산출하여 마우스에 1회 경구투여하였다.

다. 임상증상관찰

모든 시험동물에 대한 임상증상은 투여당일에는 투여후 6시간 동안 매 시간마다, 투여 1일부터 7일까지는 1일 1회씩 건강상태와 처사상태를 관찰한다.

라. 체중측정

시험에 사용된 모든 시험동물에 대하여 시험물질 투여당일(0일), 투여후 1일, 3일, 5일, 7일째에 체중을 측정하였다.

마. 부검

시험종료후 동물을 CO₂로 가볍게 마취시키고 결하동맥 및 복대동맥 절단방법으로 처사시킨 다음 외관 및 내부장기 여성유무를 육안적으로 상세히 관찰하였으며, 부검 직전 체중을 측정하였다.

2) 시험결과 및 고찰

가. LD₅₀치와 임상증상

대조군을 포함한 모든 투여용량군에서 사망개체는 없었고, 투여 후 1일째 약간의 마우스에서 활동력이 감소되고 움직임이 느린 중세가 관찰되었으나 24시간 이후 모두 정상으로 회복되었다. LD₅₀ 치는 알수 모두 경구투여군 16.8 g/kg, 피하투여군 8.4 g/kg 이상으로 추정된다.(표 11 참조)

(표 11)

마우스에서의 급성독성시험결과(n=10)

Experiment	Route	Dosage(g/kg)	Dosage(g/kg)	Survival rate 7 days later	LD ₅₀ (g/kg)
1	po	16.8	50	10/10	> 16.8 [*]
	sc	8.4	50	10/10	> 8.4 ^{**}
2	po	16.8	50	10/10	> 16.8 [*]
	sc	8.4	50	10/10	> 8.4 ^{**}

^{*} The amount was 700 times more than the clinical dosage in patients

^{**} The amount was 350 times more than the clinical dosage in patients

나. 체중변화

모든 투여용량군에서 유의성 있는 체중변화는 관찰되지 않았다.

다. 육안적 해부조건

대조군과 모든 투여용량군에서 사망개체는 없었으며 생존개체에서도 별다른 이상조건이 관찰되지 않았다.

따라서, 마우스에 있어서 본 발명품을 경구투여용량인 16.8 g/kg, 피하투여용량인 8.4 g/kg등 2개의 투여군과 증류수를 대조물질로 하여 1회 경구투여한 급성독성 시험결과 임상증상, 체중변화 및 육안적 해부조건등에서 시험물질에 기인한 특이한 이상조건이 관찰되지 않았으며, LD₅₀ 치는 알수 모두 경구투여용량인 16.8 g/kg 이상, 피하투여용량인 8.4 g/kg 이상이었다.

3) 결론

시험물질인 본 발명품을 Kunming-strain에 마우스에 경구투여량평균 16.8 g/kg, 피하투여량평균 8.4 g/kg 등 2개 투여용량군 및 증류수 투여군을 대조군으로 하여 1회 경구투여한 후 7일간 급성독성시험을 실시하였다. 그 결과 본 시험조건에서는 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군을 포함한 투여용량군 모두에서 시험개체는 없었고, 별다른 임상증상도 관찰되지 않았다.
2. 대조군과 비교하여 투여용량군 모두에서 유의성 있는 체중변화는 관찰되지 않았다.
3. 대조군과 모든 투여용량군에서 시험개체는 없었으며, 생존개체에서도 별다른 육안적 이상조건이 관찰되지 않았다.

여상의 결과를 종합하면, 본 발명품의 마우스에 대한 급성경구독성시험에서 임상증상, 체중변화, 부검소견에 있어서는 시험물질에 기여한 특이한 이상조건이 관찰되지 않았고, LD₅₀ 기준은 증류수모두 경구투여량평균 16.8 g/kg, 피하투여량평균 8.4 g/kg이상인 것으로 보아 본 시험조건에서는 저독성인 것으로 추정한다.

발명의 효과

상기의 실험에 1, 2, 3 및 4군 미주어보아, 본 발명에 따른 심혈관 질환 치료제는 제제면에서 안정성이 뛰어나고, 독성이 없어 안전하며 효과면에서도 현상증, 관상동맥경화증, 심근경색, 과지혈증, 뇌순환장애로 인한 편두통 및 기억력 감퇴등의 심혈관 질환에 대한 치료효과가 입증되었다.

따라서, 본 발명은 산업적으로 매우 우수한 발명으로, 본 발명의 심혈관 질환 치료제는 주목할 만하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

단삼 60~80 중량, 심황 10~20 중량, 옹뇌 0.5~1.0 중량, 폴리메틸렌 글라이콜 10~20 중량의 비율로 구성원을 특징으로 하는 심혈관 질환 치료제의 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 조성비가 단삼 70 중량, 심황 13.7 중량, 옹뇌 0.8 중량, 폴리메틸렌 글라이콜 15.5 중량의 비율로 구성원을 특징으로 하는 심혈관 질환 치료제의 조성물.

청구항 3

전체리온 단삼 60~80 중량, 심황 10~20 중량의 배합비율로 혼합하고, 물로 추출, 여과하고 얻어진 여과액을 진공농축한 다음, 여기에 옹뇌 0.5~1.0 중량과 용해촉진제로 폴리메틸렌 글라이콜 10~20 중량을 혼합하여 균질화시킨 후, 그 액을 적량기(dropping machine)에 넣고 지름 약 2 mm 크기의 원체로 제제화원을 특징으로 하는 심혈관 질환 치료제의 제조방법.

도면

도면1

